In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









RISQUE IATROGENE ET GOSSESSE

Généralités

- La prise de médicaments au cours de la grossesse suscite généralement une certaine inquiétude chez les femmes enceintes, partagée en partie par le corps médical.
- Abandonner la notion de « barrière » placentaire protectrice au profit de celle d'un placenta « zone d'échanges » entre la mère et le fœtus.
- L'évaluation du risque, sa gestion et a fortiori l'appréciation du rapport bénéfice-risque, sont toujours peu aisées, en particulier dans le domaine, vaste et complexe à plus d'un titre, de la grossesse.

Intérêt

- Dans la population générale, environ **2 % des enfants présentent une malformation congénitale majeure** dont moins de 5% sont liées à une cause médicamenteuse : même en dehors de toute prise médicamenteuse le « risque zéro » n'existe donc pas.

- Une erreur fréquente consiste à arrêter brutalement un traitement chronique ou à « sous-traiter » une femme enceinte dans l'idée de faire courir moins de risque à son enfant. Or ceci risque de conduire à une **décompensation de la pathologie** avec des conséquences parfois majeures pour la mère et/ou son enfant. Un tel risque peut être évité si un traitement efficace adapté à la grossesse est poursuivi.

- Aucune bonne décision ne se prend dans l'affolement.
  Il faut prendre le temps de bien interroger la patiente et d'aborder tous les aspects du problème : **très peu de médicaments justifient d'envisager une interruption de grossesse**.

- La **chronologie** est un des éléments les plus importants à prendre en compte dans l'appréciation d'un risque éventuel.
  La période d'exposition doit tenir compte de la durée d'élimination de la molécule : si la cinétique est linéaire, il faut 5 demi-vies pour éliminer 96% de la molécule du compartiment plasmatique.
  Une patiente qui a arrêté le jour de la conception un médicament dont la demi-vie est d'une semaine, sera en réalité exposée au moins pendant le premier mois de sa grossesse.

Risque selon le terme de grossese

Post-conceptionnel précoce

- **La loi « du tout ou rien »** (soit absence d'effet sur l'embryon, soit mort embryonnaire) qui est très souvent mise en avant pour rassurer les patientes, ne repose, en réalité, que sur l'expérimentation animale de femelles exposées à des radiations ionisantes avant le début de l'implantation, c'est-à-dire les 5 premiers jours post-conceptionnels (la durée de cette période est identique chez l'homme et les autres mammifères).
  Jusqu'à la fin de l'implantation, qui s'achève au 12ème jour après la conception, les échanges materno-fœtaux sont encore peu importants et on s'accorde à penser que le risque d'un retentissement d'un agent exogène sur l'embryon est faible.

La période embryonnaire

- Organogenèse: que les risques d'atteinte morphologique (= tératogène)
- du 13ème au 56ème jour après la conception.
  Pendant cette période, tous les organes se mettent en place selon un calendrier précis.
  Un médicament (ou tout autre agent exogène) ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu. Par exemple, un médicament responsable d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) sera sans conséquence, de ce point de vue, s'il est administré après la fermeture du tube neural (29ème jour post-conceptionnel).
  De même le risque d'AFTN ne sera pas augmenté par rapport à celui de la population générale si l'exposition au médicament, en tenant compte de sa demi-vie d'élimination, a été arrêtée avant le début de l'organogenèse du SNC (15ème jour post-conceptionnel).
  Pour consulter la liste des médicaments tératogènes,

La période fœtale

- Après l'organogenèse alors que la morphogenèse est pratiquement terminée, voit la croissance, la maturation et la différentiation des différents organes s'effectuer progressivement jusqu'à l'accouchement.
- Durant toute cette période et particulièrement en fin de grossesse, les effets des médicaments sur le fœtus vont être de plus en plus semblables à ceux que l'on peut observer chez l'adulte (effet thérapeutique et effets secondaires), mais il n'y aura plus d'atteinte morphologique au sens strict.

En cas de traitement maternel jusqu'à l'accouchement

- A la naissance le nouveau-né est seul pour éliminer le médicament présent dans son organisme, fonction que le foie et les reins maternels assuraient jusque-là.
Les capacités métaboliques et excrétrices du nouveau-né sont encore faibles et la demi-vie de la plupart des molécules est bien plus longue chez lui que chez l'adulte, ce d'autant que l'enfant est prématuré.
Les médicaments pris juste avant l'accouchement peuvent entraîner, dans quelques cas, des effets chez le nouveau-né. Ceux-ci peuvent être liés soit à une imprégnation de l'enfant par la molécule, soit à un syndrome de sevrage puisque l'enfant est privé de la molécule après la naissance.
Ces effets sont heureusement assez rares et le plus souvent transitoires.
Le profil pharmacologique de la molécule permet, dans certains cas, d'anticiper les effets éventuels sur le nouveau-né et donc de prévoir une surveillance adaptée si nécessaire.
Le choix d'un traitement en fin de grossesse doit donc être judicieusement effectué, en collaboration avec les différentes équipes médicales prenant en charge la patiente et en y associant en particulier les pédiatres de maternité.

Les médicaments tératogènes

- Une substance dite « tératogène » est susceptible de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse.
  Dans la population générale, environ 2 % des enfants naissent avec une malformation majeure. Un produit tératogène augmentera cette fréquence globale, ou seulement celle d'un type spécifique de malformations.
  La période où les risques tératogènes sont les plus importants se situe au cours des 2 premiers mois de grossesse

a) Médicaments tératogènes à proscrire pendant au moins les 2 premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle

- Acide valproïque (Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®, Micropakine®)
- Acitrétine (Soriatane®)
- Isotrétinoïne par voie orale (Contracné®, Curacné®, Procuta®, Roaccutane®)
- Misoprostol (Cytotec®, Gymiso®, Misoone®)
- (Mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®)

Antimitotiques, par exemple :

- Méthotrexate
- Cyclophosphamid

b) Médicaments tératogènes utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûr

Ces médicaments peuvent être utilisés en cours de grossesse malgré leurs effets tératogènes connus en raison de leur bénéfice thérapeutique et d'une possibilité de surveillance prénatale.

- Lithium (Téralithe®)
- Carbimazole (Néomercazole®, Thyrozol®)
- Anticoagulants oraux (AVK) : Warfarine (Coumadine®)
  Acénocoumarol (Sintrom®)
  Fluindione (Préviscan®)
- Certains antiépileptiques :
  Carbamazépine (Tégrétol®)
  Phénobarbital (Gardénal® ...)
  Topiramate (Epitomax®

Les médicaments contre-indiqués pendant la vie foetale

- Dès le début du 3ème mois de grossesse, la vie fœtale commence. Certains médicaments sont spécifiquement contre-indiqués pendant cette période en raison d'effets fœtaux ou néonatals graves (sans effet malformatif) (cf. Les grandes lignes du raisonnement :
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs sélectifs de Cox2 comme par exemple :
  Ibuprofène (Advil® ...)
  Kétoprofène (Profenid® ...)
  Nimésulide (Nexen®)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes de l'angiotensine 2, comme par exemple :
  Captopril (Lopril® ...)
  Enalapril (Renitec® ...)
  Losartan (Cozaar® ...)

Crat: Centre de références sur les Agents Tératogènes

Aspect malformatif

- L'acide valproïque entraîne un syndrome polymalformatif dans 9 à 15 % des cas en moyenne. Ce risque est significativement plus élevé comparé à celui de tous les autres antiépileptiques ou thymorégulateurs, au risque malformatif chez des femmes épileptiques non traitées, et à celui de la population générale (environ 2% de malformations majeures à la naissance).
- Malformations les plus fréquentes :
  - cardiopathies
  - anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida essentiellement) dans 2 à 3 % des cas (0,05% dans la population générale)
  - hypospadias, malformations rénales et des membres
  - fentes labiales et/ou palatines
  - craniosténoses (notamment trigonocéphalies)
  - dysmorphies faciales caractéristiques
- Effet-dose :
  - Le risque malformatif est proportionnel à la dose d'acide valproïque.
  - Il n'y a pas de dose sans effet. Un risque malformatif existe même à faible posologie (< 700 mg/j).
- Période à risque :
  - anomalies de fermeture du tube neural : entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée
  - malformations cardiaques : entre 4 et 9 semaines d'aménorrhée
  - craniosténoses : a priori toute la grossesse.
- **La présence dans la fratrie d'un enfant déjà atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque est un facteur de risque supplémentaire majeur de récidive**.

- **Aspects neuro-comportementaux**
  - En moyenne, diminution d'environ 10 points du QI global dès l'âge de 1 an.
  - Effet dose :
    - La fréquence et l'importance des atteintes est proportionnelle à la posologie d'acide valproïque.
    - Si pour une posologie supérieure à 800 mg/j le risque est important, on ne peut pas l'écarter pour une posologie inférieure.
  - Le QI verbal est réduit d'une dizaine de points en moyenne chez les enfants exposés in utero, en mono ou polythérapie, et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans environ :
    - 20 à 40% des enfants ont un QI verbal < 80
    - Le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est 2 à 6 fois plus fréquent chez ces enfants
  - Les troubles envahissants du développement sont également 5 à 6 fois plus fréquents que dans les populations témoins.
  - La période à risque pour la diminution du QI et les troubles envahissants du développement concerne toute la grossesse.

- **Aspect fœtal et néonatal**
  - L'acide valproïque passe le placenta : les concentrations néonatales sont équivalentes ou supérieures aux concentrations maternelles.
  - Des thrombopénies et une diminution du fibrinogène ont été décrites dans quelques cas chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement. L'acide valproïque n'est pas inducteur enzymatique et ses effets indésirables sont indépendants de la vitamine K.
  - Des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement.

- **Aspect maternel**
  - L'acide valproïque peut être responsable chez l'adulte de troubles de l'hémostase sans rapport avec les facteurs vitamine K dépendants : thrombopénie, diminution du fibrinogène, allongement du temps de saignement.

- **EN PRATIQUE**
- L'acide valproïque est fortement déconseillé chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace et tout au long de la grossesse

AVK : warfarine, acénocoumarol, fluindione

COUMADINE® - SINTROM® - PREVISCAN®

- **1- Fausses couches**
  Une augmentation des fausses couches serait attribuée aux AVK.
- **2- Aspect malformatif**
  Les conséquences d'une exposition aux AVK en cours de grossesse dépendent du terme où ils sont administrés.
- **Avant 6 semaines d'aménorrhée**
  - Aucun effet malformatif n'est évoqué lors d'une prise d'AVK au cours des 6 premières semaines d'aménorrhée.
- **Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée**
  - Les AVK entraînent un syndrome malformatif, appelé « warfarin embryopathy » ou « embryopathie aux anti-vitamine K ».
  - La période à risque se situe essentiellement entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée.
  - La fréquence de cette embryopathie se situe autour de 4 à 7 % des grossesses exposées pendant la période à risque.
  - Le tableau malformatif associe :
    - Une hypotrophie
    - Un effondrement de l'ensellure nasale avec hypoplasie des os propres du nez quelquefois associé à une atrésie des choanes
    - Un hypertélorisme
    - Des ponctuations au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial, réalisant une phénocopie de la maladie des épiphyses ponctuées
    - Dans une moindre fréquence, une hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds
    - Plus rarement des anomalies de courbure du rachis (scoliose, cyphose, lordose), entraînant exceptionnellement une instabilité du rachis avec apparition de troubles neurologiques progressifs en post natal
  - En dehors des anomalies vertébrales et nasales, les atteintes squelettiques régressent et la croissance est harmonieuse.
- **Après 9 semaines d'aménorrhée**
  - Les AVK entraînent des anomalies du système nerveux central dans 1 à 2% des cas lors d'expositions à partir de 9 semaines d'aménorrhée, en particulier si elles sont poursuivies au cours des 2ème et 3ème trimestres.
  - Il s'agit principalement de syndromes de Dandy-Walker, d'agénésies du corps calleux, de microcéphalies, d'hydrocéphalies et d'atrophies corticales, cérébelleuse ou optiques.
- **3- Aspect néonatal**
  Les AVK passent le placenta et

FETAL WARFARIN SYNDROME

- Saddle nose
- Retarded growth
- Defects of limbs, eyes and central nervous system



Fetal Warfarin Syndrome: infant with hypoplastic nose, flat face and low nasal bridge as well as altered calcification (Smith 1982).

Cystite aigue gravidique

- **Antibiothérapie probabiliste**

1ère intention	**Fosfomycine**	3g PO	dose unique
2ème intention	**Pivmecillinam**	400mgx2/j PO	7 jours
3ème intention	**Nitrofurantoine**	100mgx3/j PO	7 jours
4ème intention	**Cefixime**	200mgx2 PO	7 jours
	Ciprofloxacine	500mgx2 PO	7 jours

- **Réévaluation en fonction de l'antibiogramme**

1ère intention	**Amoxicilline**	1gx3 PO	7 jours
2ème intention	**Fosfomycine**	3g PO	dose unique
	Pivmecillinam	400mgx2/j PO	7 jours
3ème intention	Trimethoprime*	à éviter avant 10 SA	7 jours
4ème intention	**Nitrofurantoine**	100mgx3/j PO	7 jours
	Cotrimoxazole "forte"	1cpx2/j PO à éviter avant 10 SA	7 jours
	Augmentin®	1gx3 PO	7 jours
	Cefixime ou **ciprofloxacine**		7 jours

Vaccins et grossesse

Tableau récapitulant l'utilisation des vaccins les plus courants en cours de grossesse et d'allaitement.

	Grossesse	Allaitement
Vaccins inactivés		
Cholera	Possible	Possible
Coqueluche	Possible	Possible
Diphtérie	Possible	Possible
Encéphalite à tiques	Possible	Possible
Encéphalite japonaise	Possible	Possible
Grippe saisonnière	Possible	Possible
Hépatite A	Possible	Possible
Hepatite B	Possible	Possible
Leptospirose	Possible	Possible
HPV	Eviter	Possible
Méningocoques	Possible	Possible
Pneumocoque	Possible	Possible
Poliomyélite	Possible	Possible
Rage	Possible	Possible
Tétanos	Possible	Possible
Typhoïde	Possible	Possible
Vaccins vivants		
Fièvre jaune	Possible si le voyage ne peut être reporté	Envisageable moyennant des précautions. Cliquez ici
Rubéole Oreillons Rougeole	Ne pas vacciner en cours de grossesse et le mois précédant la conception. Cliquez ici	Possible
Varicelle	Ne pas vacciner en cours de grossesse et le mois précédant une conception. Cliquez ici	Envisageable au cas par cas.

ALLAITEMENT

- Les antibiotiques suivants peuvent être utilisés en cours d'allaitement (ordre alphabétique) :
  - Amoxicilline,
  - Augmentin®,
  - Céfixime (Oroken®)
  - Ciprofloxacine (Ciflox®)
  - Cotrimoxazole (Bactrim®) sauf si l'enfant est à risque de déficit en G-6-PD
  - Fosfomycine (Monuril®)
  - Nitrofurantoïne (Furadantine®) sauf si l'enfant est à risque de déficit en G-6-PD
  - Ofloxacine (Oflocet®).
  - Pivmecillinam (Selexid®).
  - Trimethoprime*

Conclusion

Devant toute prescription pendant lavgrossese il faux:

- Evaluation du risque
- Sa gestion
- Fortiori l'appréciation du rapport bénéfice-risque